



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC: estado da arte

Bruno Miguel Baião Vieira

Abril de 2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC: estado da arte

Bruno Miguel Baião Vieira

Orientado por:

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Miguel Rodrigues

Abril de 2017

Resumo

É cada vez mais reconhecido que a asma e a DPOC são doenças heterogêneas com uma grande variabilidade interindividual no que respeita às suas manifestações clínicas, progressão da doença e resposta aos tratamentos disponíveis. As características destas duas entidades clínicas podem coexistir em doentes com sintomatologia de obstrução crónica das vias respiratórias, criando uma condição reconhecida por Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC (ACOS – *Asthma-COPD Overlap Syndrome*).

Apesar de ter sido descrito, recentemente, em normas de orientação internacionais, esta síndrome continua a ser um desafio diagnóstico na prática clínica, dada a inexistência de critérios de diagnóstico válidos para o diferenciar da asma e DPOC. Dado os doentes com esta síndrome terem sido consistentemente excluídos dos ensaios clínicos sobre asma e DPOC com critérios de exclusão muito específicos, a abordagem no diagnóstico de ACOS depende sempre das características fenotípicas em que o doente está incluído.

O objetivo deste artigo é compreender, com base na revisão da literatura existente, as características chave da ACOS com destaque para a sua definição e diagnóstico, epidemiologia, mecanismos da doença, comorbilidades, mortalidade, impactos na qualidade de vida e económico e opções de tratamento existentes e potenciais. Essas características são analisadas e comparadas com os seus monocomponentes – asma e DPOC. Também é dado enfoque às novas pesquisas orientadas na deteção de critérios de diagnóstico objetivos e reproduzíveis.

Foram pesquisados artigos na base de dados electrónica PubMed e referências bibliográficas pertinentes.

Apesar da ACOS não se encontrar claramente definida na literatura, os doentes com esta síndrome correspondem a uma percentagem significativa de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica e apresentam um maior número de exacerbações e hospitalizações do que os doentes com asma ou DPOC.

É necessária a criação de critérios de diagnóstico estudados pela medicina baseada na evidência para facilitar o diagnóstico precoce da ACOS e otimizar as estratégias terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, DPOC, Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC, ACOS

Abstract

It is increasingly recognized that asthma and COPD are heterogeneous diseases with great inter-individual variability in terms of clinical manifestations, disease progression and response to available treatments. The characteristics of these two clinical entities may coexist in patients with symptoms of chronic obstruction of the airways, creating a condition known as Asthma-COPD (ACOS) Overlap Syndrome.

Although it has recently been described in international guidelines, this syndrome remains a diagnostic challenge in clinical practice, given the lack of valid diagnostic criteria to differentiate it from asthma and COPD. Because patients with this syndrome have been consistently excluded from the clinical trials on asthma and COPD with very specific exclusion criteria, the approach in the diagnosis of ACOS always depends on the phenotypic characteristics in which the patient is included.

The objective of this article is to understand, based on the review of the existing literature, the key characteristics of ACOS, highlighting its definition and diagnosis, epidemiology, disease mechanisms, comorbidities, mortality, impacts on quality of life and on economics and potential treatment options. These characteristics are analyzed and compared with their monocomponents - asthma and COPD. It also focuses on new research aimed at the detection of objective and reproducible diagnostic criteria.

Articles were searched in the electronic database PubMed and relevant bibliographical references.

Although ACOS is not clearly defined in the literature, patients with this syndrome account for a significant percentage of patients with chronic obstructive pulmonary disease and have a higher number of exacerbations and hospitalizations than patients with asthma or COPD.

It is necessary to create diagnostic criteria studied by evidence-based medicine to facilitate the early diagnosis of ACOS and to optimize therapeutic strategies.

KEY WORDS: Asthma, COPD, Asthma-COPD Overlap Syndrome, ACOS

O TRABALHO FINAL EXPRIME A OPINIÃO DO AUTOR E NÃO DA FML

Lista de Abreviaturas

ACOS – *Asthma - COPD Overlap Syndrome* (Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC)

AQ20 – *Airway Questionnaire 20*

CI – Corticosteroides Inalados

DLCO – *Diffusing capacity of the lungs for Carbon Monoxide* (capacidade de difusão do monóxido de carbono)

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FeNO – Fração exalada de Óxido Nítrico

FEV₁ – *Forced Expiratory Volume* (volume expiratório máximo no primeiro segundo)

FVC – *Forced Vital Capacity* (capacidade vital forçada)

GINA – *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para a Asma)

GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)

IgE – Imunoglobulina isotipo E

LABA – *Long-Acting Beta-Agonists* (Agonistas- β_2 de ação longa)

LAMA – *Long Acting Muscarinic Antagonists* (antagonistas muscarínicos de ação longa)

PEF – *Peak expiratory flow* (débito expiratório máximo instantâneo)

SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire* (Questionário Respiratório de St. George)

SNP – *Single Nucleotide Polymorphisms* (polimorfismos de nucleótido único)

TC – Tomografia Computorizada

Th1 – Linfócitos T *helper* (auxiliares) tipo 1

Th2 – Linfócitos T *helper* (auxiliares) tipo 2

Th17 – Linfócitos T *helper* (auxiliares) tipo 17

Índice

Resumo	2
Abstract.....	3
Lista de Abreviaturas.....	4
Introdução	6
Perspetiva Histórica.....	6
Prevalência.....	7
Definindo ACOS e Estabelecendo Critérios de Diagnóstico	8
Mecanismos de Doença	11
Abordagem Fenotípica da ACOS	15
Comorbilidades.....	18
Exacerbações	18
Impactos na Qualidade de Vida e Económico	19
Tratamento.....	19
Mortalidade.....	20
Agradecimentos	21
Bibliografia.....	22

Introdução

A asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) são as doenças obstrutivas crónicas das vias aéreas mais comuns nos indivíduos adultos.¹ Apesar de serem caracterizadas por inflamação crónica e remodelação das vias aéreas, ambas diferem nas características da inflamação e nos locais anatómicos onde as alterações patológicas primárias ocorrem.² Estas diferenças são mais facilmente perceptíveis quando jovens não fumadores asmáticos são comparados com idosos fumadores com DPOC. No entanto, uma proporção significativa de doentes com obstrução crónica das vias respiratórias apresenta uma sobreposição de características destas duas doenças.³ O termo encontrado para melhor definir estes doentes é Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC (ACOS). Contudo, ainda não foram estabelecidos critérios universais de diagnóstico para caracterizar esta síndrome. Tal justifica-se pelo facto de os critérios de exclusão dos estudos até hoje realizados serem muito específicos: os estudos sobre DPOC excluíram doentes não fumadores e com reversibilidade da obstrução das vias aéreas em resposta aos broncodilatadores e os estudos sobre Asma excluíram doentes fumadores e sem reversibilidade da obstrução das vias aéreas em resposta aos broncodilatadores. Assim, o tratamento mais eficaz da ACOS também permanece desconhecido.

Apesar destas incertezas, existe consenso geral em vários estudos que os doentes com ACOS apresentam, em comparação com os doentes com Asma ou DPOC, maior número de exacerbações, pior qualidade de vida, declínio mais acentuado da função respiratória ao longo do tempo e um consumo desproporcionado de recursos médicos.⁴

Perspetiva Histórica

Em 2004, Guerra S. percebeu que era comum, na prática clínica, observar pacientes com Asma que apresentavam também fenótipos DPOC-*like* e vice-versa.⁵ Em 2009, Gibson e Simpson verificaram em estudos epidemiológicos que metade dos doentes idosos com doença obstrutiva crónica das vias aéreas tinham sobreposição de diagnósticos de asma e DPOC.⁶ Denominaram essa descoberta de Síndrome de Sobreposição. A sistematização dos critérios de diagnóstico foi efetuada, pela primeira vez, em 2012, por um grupo de pneumologistas espanhóis.⁷ Posteriormente, esta síndrome foi abreviada pela primeira vez como ACOS em 2013.⁸ Nas orientações do ano de 2017 publicadas pela *Global*

Initiative for Asthma (GINA) o termo Sobreposição Asma-DPOC (ACO) foi proposto para descrever estes doentes.³

Prevalência

Na população geral, a prevalência de ACOS varia entre 1,6% e 4,5% em estudos realizados na Itália, Coreia do Sul, América Latina e Estados Unidos da América.^{4,9,10-12} Esta variação entre diferentes locais ocorre porque, além dos diferentes critérios de definição de ACOS utilizados, existe uma diferente distribuição dos fatores de risco, como a exposição ao tabaco, e da idade das populações estudadas.

De acordo com as orientações elaboradas pela GINA e pela GOLD, a prevalência da ACOS varia entre 15% e 55%.¹³ Quando a ACOS é definida com base no diagnóstico médico de asma e DPOC, a sua prevalência em diferentes coortes de doentes de 40 ou mais anos e com doença pulmonar crónica varia entre 15% e 20%.^{10,12,14-16} Quando o diagnóstico de ACOS é baseado em critérios de função pulmonar, a prevalência varia entre 17% num estudo retrospectivo de registos hospitalares¹⁷ e 60% num estudo prospetivo de doentes não fumadores com asma severa.¹⁸ A prevalência da ACOS varia entre populações de doentes asmáticos (de 13,3% a 61%)^{4,9,10-12,16,17,19,20-24} e populações de doentes com DPOC (12,1% a 55,2%).^{4,10-12,16,17,19-21,25-32}

A prevalência da ACOS aumenta com a idade.^{1,10,33-35} Os doentes com ACOS tendem a ter mais de 40 anos e a serem mais velhos que doentes com asma e mais novos que doentes com DPOC.^{33,35-37} Uma revisão sistemática e meta-análise que comparou doentes com ACOS e doentes com DPOC concluiu que não existem diferenças estatisticamente significativas de prevalência entre os géneros masculino e feminino e que os doentes com ACOS apresentam uma carga tabágica inferior aos doentes com DPOC.³⁶

As estimativas da prevalência da ACOS variam consideravelmente entre os vários estudos elaborados, dependendo dos diferentes critérios de diagnóstico usados, do desenho e da população do estudo (amostras aleatórias ou coortes de doentes asmáticos ou coortes de doentes com DPOC).

Definindo ACOS e Estabelecendo Critérios de Diagnóstico

A ACOS ainda não se encontra claramente definida^{38,39} e tem tido outras diferentes designações: fenótipo misto Asma-DPOC⁴⁰, Asma combinada com DPOC⁹, coexistência de Asma-DPOC¹⁰ ou DPOC com características asmáticas.⁴¹ Neste ano de 2017, as orientações elaboradas pela GINA 2017 propõe o nome ACO.³

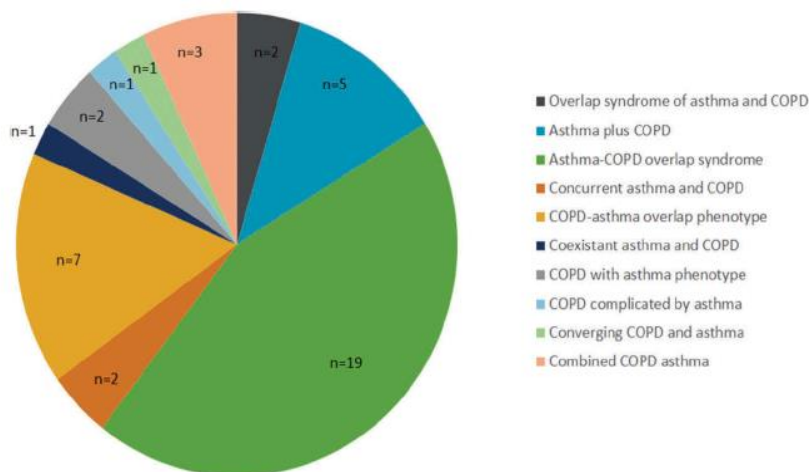


Figura 1 - Diferentes terminologias usadas para descrever o fenótipo de sobreposição das doenças Asma e DPOC. Retirado de Ding B. *Expert Rev Respir Med* 2016.³⁷

As orientações da GINA-GOLD de 2014 definem ACOS como presença de uma limitação persistente do fluxo aéreo com várias características associadas quer à asma quer à DPOC.^{13,42} No entanto, esta definição não é suficientemente específica, uma vez que é reconhecida a necessidade de aprofundar mais detalhadamente as características dos doentes com ACOS. Assim, em 2015, uma atualização dessas orientações esclareceu que nenhuma definição específica pode ser dada até a existência de evidência disponível e consistente acerca dos seus fenótipos clínicos e mecanismos de doença.⁴³

Os estudos elaborados até hoje, com diferentes desenhos, usaram diferentes critérios para diagnosticar ACOS (tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de ACOS usados em alguns estudos

<u>Autor, ano, fonte, dimensão da amostra</u>	<u>Critérios de diagnóstico de ACOS</u>
Marsh et al., 2008 ⁴⁴ Wellington respiratory survey subset n = 469	⇒ Diagnóstico de DPOC ($FEV_1/FVC < 0,7$ após uso de broncodilatador) ⇒ Diagnóstico de asma (aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ após uso de broncodilatador ou variação no $PEF \geq 20\%$ durante uma semana de teste ou diagnóstico médico de asma com sintomas correntes)

Diaz-Guzman et al., 2011⁹

NHANES III

n = 15203

⇒ Diagnóstico médico prévio de DPOC

⇒ Diagnóstico médico prévio de asma

Hardin et al., 2011⁴⁵

COPDGene

n = 1059

⇒ Diagnóstico de DPOC ($FEV_1/FVC < 0,7$, estadio II GOLD)

⇒ Diagnóstico médico de asma (diagnóstico médico antes dos 40 anos de idade)

Kauppi et al., 2011¹⁷

Hospital medical records

n = 1546

⇒ Diagnóstico de DPOC ($FEV_1/FVC < 0,7$ ou $FEV_1/FVC < 88\%$ do valor de referência após broncodilatação)

⇒ Diagnóstico de asma (aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ após uso de broncodilatador, resposta broncodilatadora $\geq 15\%$ ou variação diurna $\geq 20\%$ no PEF, moderada a severa hiperreatividade brônquica, ou diminuição no $FEV_1 \geq 15\%$ na prova de esforço)

Zeki et al., 2011³³

UCDMC patient cohorts

n = 146

1 de 2 fenótipos clínicos:

⇒ Doença alérgica consistente com asma (obstrução variável das vias aéreas ou hiperreatividade brônquica) com reversibilidade incompleta na prova de broncodilatação (com ou sem enfisema ou diminuição da DLCO)

⇒ DPOC com enfisema acompanhado de obstrução reversível ou parcialmente reversível das vias aéreas (com ou sem componente alérgico ou diminuição da DLCO)

Soler-Cataluña et al., 2012⁷

Archivos de Bronconeumología

Opinião de peritos

Existência de, no mínimo, 2 critérios major ou 1 critério major e 2 minor.

⇒ Critérios major: aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ e $\geq 400\text{mL}$ acima do valor de referência; eosinofilia na expetoração; antecedentes pessoais de asma (antes dos 40 anos de idade)

⇒ Critérios minor: Aumento da IgE total; antecedentes de atopia; aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ e $\geq 200\text{mL}$ acima do valor de referência em 2 ou mais ocasiões

De Marco et al., 2013¹⁰

GEIRD

n = 5163

⇒ Diagnóstico médico prévio de DPOC

⇒ Diagnóstico médico prévio de asma

Menezes et al., 2014⁴

PLATINO

n = 5044

⇒ Diagnóstico de DPOC ($FEV_1/FVC < 0,7$)

⇒ Diagnóstico de asma (sibilos no ano anterior, aumento do FEV_1 ou FVC de 200mL e $\geq 12\%$, diagnóstico médico prévio de asma)

Pleasants et al., 2014¹¹

NC BRFSS

n = 24073

⇒ Diagnóstico médico prévio de DPOC

⇒ Diagnóstico médico prévio de asma

Wurst et al., 2014²⁵

⇒ Diagnóstico de DPOC ($FEV_1/FVC < 0,7$)

General practise research database

⇒ Diagnóstico presente ou prévio de asma

n = 7881

GINA/GOLD ACOS Consensus

Limitação persistente do fluxo aéreo com várias

Statement, 2015⁴³

características associadas quer à asma quer à DPOC

ACOS = Síndrome de Sobreposição asma-DPOC; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; FEV_1 = volume expiratório máximo no primeiro segundo; FVC = capacidade vital forçada; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IgE = imunoglobulina E; mL = mililitros; PEF = débito expiratório máximo instantâneo.

As orientações GINA-GOLD 2017 recomendam uma abordagem passo-a-passo para se estabelecer o diagnóstico de ACOS com base na idade, sintomas (início e progressão, variabilidade, periodicidade, persistência), antecedentes pessoais e familiares, fatores de risco sociais e ocupacionais, e espirometria.³ O diagnóstico sindromático é estabelecido recorrendo a uma *checklist* de características que, quando presentes com uma frequência similar nas doenças asma e DPOC, remetem para o diagnóstico de ACOS (figura 2).

STEP 2

SYNDROMIC DIAGNOSIS IN ADULTS

(i) Assemble the features for asthma and for COPD that best describe the patient.

(ii) Compare number of features in favour of each diagnosis and select a diagnosis

Features: if present suggest -	ASTHMA	COPD
Age of onset	<input type="checkbox"/> Before age 20 years	<input type="checkbox"/> After age 40 years
Pattern of symptoms	<input type="checkbox"/> Variation over minutes, hours or days <input type="checkbox"/> Worse during the night or early morning <input type="checkbox"/> Triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens	<input type="checkbox"/> Persistent despite treatment <input type="checkbox"/> Good and bad days but always daily symptoms and <u>exertional dyspnea</u> <input type="checkbox"/> Chronic cough & sputum preceded onset of dyspnea, unrelated to triggers
Lung function	<input type="checkbox"/> Record of variable airflow limitation (<u>spirometry</u> or peak flow)	<input type="checkbox"/> Record of persistent airflow limitation ($FEV_1/FVC < 0.7$ post-BD)
Lung function between symptoms	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnormal
Past history or family history	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of asthma <input type="checkbox"/> Family history of asthma, and other allergic conditions (allergic rhinitis or eczema)	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of COPD, chronic bronchitis or emphysema <input type="checkbox"/> Heavy exposure to risk factor: tobacco smoke, biomass fuels
Time course	<input type="checkbox"/> No worsening of symptoms over time. Variation in symptoms either seasonally, or from year to year <input type="checkbox"/> May improve spontaneously or have an immediate response to bronchodilators or to ICS over weeks	<input type="checkbox"/> Symptoms slowly worsening over time (progressive course over years) <input type="checkbox"/> Rapid-acting bronchodilator treatment provides only limited relief
Chest X-ray	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Severe hyperinflation

NOTE:

• These features best distinguish between asthma and COPD.

• Several positive features (3 or more) for either asthma or COPD suggest that diagnosis.

• If there are a similar number for both asthma and COPD, consider diagnosis of ACOS

DIAGNOSIS	Asthma	Some features of asthma	Features of both	Some features of COPD	COPD
CONFIDENCE IN DIAGNOSIS	Asthma	Asthma	Could be ACOS	Possibly COPD	COPD

Figura 2 - Diagnóstico sindromático de ACOS segundo as orientações GINA-2016. Retirado e adaptado de *GINA 2016*.⁴²

Uma limitação desta recomendação prende-se com o fato de cada característica apresentar o mesmo peso para estabelecer o diagnóstico de asma ou DPOC. O aumento da importância da presença de certas características poderia aumentar a validade desta tabela das orientações GINA-GOLD para estabelecer o diagnóstico de ACOS.

Os critérios clínicos e funcionais atualmente mais utilizados para diagnosticar a ACOS em doentes com diagnóstico prévio de DPOC incluem:^{6,7,46}

- **Critérios major:** aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ e $\geq 400\text{mL}$ após broncodilatação; eosinofilia na expetoração; antecedentes pessoais de asma (antes dos 40 anos de idade).

- **Critérios minor:** aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ e $\geq 200\text{mL}$ após broncodilatação em 2 ou mais ocasiões; aumento da Imunoglobulina E (IgE) total; antecedentes de atopia.

Estes critérios, contudo, nunca foram validados.

Mecanismos de Doença

A asma é uma doença inflamatória que afeta as grandes e pequenas vias aéreas e a limitação do fluxo aéreo resulta, predominantemente, do espasmo do músculo liso dessas vias, apesar dos infiltrados inflamatórios e da maior produção de muco também contribuírem para essa limitação.³³

A DPOC é um estado patológico caracterizado por obstrução crónica do fluxo aéreo que afeta as grandes vias aéreas e, em particular, as pequenas vias aéreas. A DPOC inclui o enfisema, um distúrbio definido anatomicamente, que se caracteriza por destruição e dilatação dos espaços aéreos envolvidos nas trocas gasosas, ou seja, bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos; a bronquite crónica, uma alteração definida clinicamente por tosse crónica e expetoração purulenta presente na maioria dos dias, com duração de três meses ou mais, em cada um de dois anos consecutivos; e doença das pequenas vias aéreas, uma condição na qual os bronquíolos de pequeno calibre se encontram estreitados.³³ A bronquite crónica é caracterizada por infiltrados inflamatórios e produção de muco e o enfisema é caracterizado por *clusters* de infiltrados inflamatórios perto de áreas com perda da elasticidade do tecido pulmonar, destruição dos alvéolos e seus capilares. A limitação do fluxo aéreo resulta do espasmo do músculo liso das vias aéreas, do muco que se forma e da perda da arquitetura tecidual provocada pela destruição enfisematosa das fibras elásticas dos pulmões.⁴⁶ Na DPOC, habitualmente coexistem a

bronquite crónica e o enfisema, no entanto existem doentes em que um fenótipo pode predominar sobre o outro.³³

A Hipótese Britânica refere que a asma e a DPOC são doenças distintas que surgem por mecanismos únicos.⁴⁷ É aceite que a asma é caracterizada por uma limitação intermitente e reversível do fluxo aéreo, enquanto na DPOC essa limitação é progressiva e persistente. O tipo de inflamação presente nas vias aéreas de doentes asmáticos difere da inflamação presente em doentes com DPOC.⁴⁸ Vários estudos mostraram que a asma é caracterizada por um aumento da IgE, indução de linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2) e vias aéreas com infiltração eosinofílica, aumento da espessura da membrana basal e hiperplasia do músculo liso.^{49,50} Biópsias endoscópicas mostraram hipertrofia do músculo liso na asma.⁵¹⁻⁵³ A DPOC é caracterizada pela indução de linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1) e linfócitos T *helper* tipo 17 (Th17), vias aéreas com fibrose, infiltração neutrofílica, hiperplasia das células caliciformes e destruição do tecido elástico pelas metaloproteinases de matriz.^{51,54}

A Hipótese Holandesa refere que a asma, juntamente com a hiperreatividade das vias aéreas, predispõe os doentes ao desenvolvimento de DPOC em fases mais tardias da vida⁵⁵ e que a asma e DPOC são expressões diferentes da mesma doença. Assim, a doença obstrutiva crónica das vias aéreas é uma doença progressiva que tem início na infância e em que a DPOC é a sua manifestação final. Um estudo de coorte de longo termo realizado nos EUA mostrou que a asma é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DPOC.⁵⁶ A remodelação e as respostas específicas de reparação das vias aéreas são similaridades patológicas observadas na asma e na DPOC^{57,58} e estas similaridades estruturais nas vias aéreas de pequeno calibre podem contribuir para a sobreposição clínica destas duas entidades. Pode mesmo haver uma sobreposição do perfil inflamatório e da função pulmonar entre a asma e DPOC: a asma severa com limitação persistente das vias aéreas apresenta um aumento do número de neutrófilos na expetoração, semelhante à DPOC;⁵⁹ a inflamação eosinofílica presente em doentes com DPOC poderá apresentar um papel relevante na reversibilidade da obstrução das vias aéreas (FEV₁) em resposta ao uso de broncodilatadores;⁶⁰ doentes com bronquite crónica, enfisema e com eosinofilia presente nas vias aéreas demonstram aumento da reversibilidade da obstrução das vias aéreas e respondem mais rapidamente à corticoterapia;⁶³⁻⁶⁵ o teste de reversibilidade da obstrução das vias aéreas é frequentemente positivo na DPOC (em dois estudos, foi observado em 44%⁶¹ e em 50%⁶² dos doentes com DPOC) e essa reversibilidade pode

diminuir ou mesmo desaparecer na asma de longa duração;⁴² apesar da asma de longo termo não levar a alterações morfológicas e inflamação características da DPOC, é sabido que o envelhecimento é responsável por uma limitação persistente do fluxo aéreo;³⁰ em fumadores com bronquite severa, a eosinofilia presente na expectoração prediz uma resposta benéfica ao uso de corticoterapia.⁶⁶ Cerca de 50% dos doentes com DPOC poderão apresentar hiperreatividade das vias aéreas devido ao estreitamento das vias aéreas distais e predisposição para o broncospasmo.²¹ Há um aumento dos eosinófilos da mucosa das vias aéreas nas exacerbações da DPOC ligeira, uma característica normalmente encontrada nos doentes asmáticos.² O fumo do tabaco interage com os processos de inflamação e remodelação das vias aéreas que ocorrem na asma e DPOC.² Os doentes asmáticos que fumam têm maior número de neurófilos nas vias aéreas, em vez de eosinófilos, lembrando as vias aéreas de doentes com DPOC.⁶⁷ Fumar promove a inflamação neutrofílica na asma e na DPOC, resultando numa maior resistência ao tratamento com esteroides.^{68,69} Estas similaridades nas respostas inflamatórias poderão servir como uma ligação fisiopatológica ao fenótipo clínico da ACOS.

As origens das doenças pulmonares diagnosticadas nos doentes adultos podem ser traçadas desde a infância ou até desde a organogénese fetal, podendo considerar-se várias teorias que tentam explicar o aparecimento da ACOS na vida adulta. Uma primeira teoria refere o aparecimento de asma na infância que persiste ao longo da vida adulta, passando a ser acompanhada pelo aparecimento de limitação persistente do fluxo aéreo. Estudos de coorte longitudinais mostraram que a limitação do fluxo aéreo em fases precoces da vida pode persistir ao longo da adolescência e da vida adulta.⁷⁰⁻⁷² Quando estudada na vida adulta, a limitação persistente pode ser encarada como asma severa ou ACOS, sendo que o diagnóstico de ACOS é mais provável se outros fatores de risco importantes para DPOC estão presentes (como por exemplo, a exposição ao fumo do tabaco).⁷² Uma segunda teoria entende que a ACOS surge em doentes com início tardio de sinais e sintomas de asma e que estiveram previamente expostos a fumo do tabaco ou outros tóxicos.⁷² A terceira teoria relaciona doentes adultos assintomáticos com hiperreatividade das vias aéreas que progridem para limitação persistente do fluxo aéreo compatível com o diagnóstico de DPOC.⁷²⁻⁷³ Finalmente, uma quarta teoria explicativa reconhece a ligação entre fatores de risco existentes logo desde a organogénese do indivíduo e o aumento do risco de desenvolvimento de asma e limitação persistente do fluxo aéreo.^{72,74,75}

Os estudos de ligação genética têm tido resultados limitados que permitam caracterizar uma associação entre a asma e DPOC. Tendo em conta a Hipótese Holandesa, vários estudos genéticos têm sido realizados no sentido de identificar genes e mecanismos comuns às duas doenças. Foram identificados genes como o MMP9 e TGFB1 relacionados com a predição da função pulmonar na asma e DPOC.^{75,76} Dois estudos de associação genética publicados em 2014^{26,77} que se dedicaram a comparar *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) associados à asma e DPOC não encontraram nenhuma sobreposição. Uma das explicações para um dos estudos não ter encontrado nenhum tipo de sobreposição²⁶ prende-se com o fato de fatores ambientais poderem ter modificado a expressão fenotípica da doença nas diferentes coortes. No outro estudo,⁷⁷ que se dedicou a comparar associações de SNPs entre ACOS e DPOC (da coorte do estudo ECLIPSE)⁷⁸ e a examinar associações prévias de SNPs entre asma e DPOC, uma associação, ainda que fraca, foi reportada entre a ACOS, o gene SOX5 (gene envolvido no desenvolvimento pulmonar) e o gene GPR65 (gene envolvido na ativação eosinofílica). Um estudo publicado em 2015⁷⁹ identificou a interferência de células Th2 na expressão de genes do epitélio das vias aéreas em pacientes com ACOS. Esse mesmo estudo constatou, num subgrupo de doentes com DPOC, que havia uma sobreexpressão de genes relacionados com a resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2 (típica da asma) em amostras de biópsias das vias aéreas e que esse perfil de expressão genética estava associado com a resposta inflamatória eosinofílica.⁷⁹ Assim, suscetibilidades genéticas partilhadas entre a asma e DPOC, sujeitas a diferentes fatores ambientais, podem resultar em diferentes manifestações fenotípicas de doença das vias aéreas.

Investigações Especializadas

As orientações GINA-GOLD 2017 baseiam-se somente na história clínica, na espirometria e exame radiológico do tórax para estabelecer o diagnóstico de ACOS. Tem existido um aumento na investigação do valor de testes especializados que sirvam de meios complementares de diagnóstico para auxiliar a estabelecer critérios de diagnóstico de ACOS.

Zeki e colaboradores³³ introduziram nos critérios de diagnóstico da ACOS o diagnóstico radiológico de enfisema em tomografia computadorizada (TC) e a presença de diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Alguns doentes asmáticos

apresentam áreas de enfisema na TC de alta resolução.⁸⁰ Estes são doentes com características (idade, história pessoal de exposição ao fumo do tabaco, limitação persistente do fluxo aéreo, extensão e tipo de distribuição do enfisema) semelhantes às dos doentes com DPOC e preenchem também as características de ACOS apresentadas pelas orientações GINA-GOLD 2015.⁸⁰ Doentes com ACOS apresentam um aumento da espessura da via aérea e da densidade microvascular pulmonar quando comparados, através de TC multidetector/multicorte com doentes com DPOC que têm idades e FEV₁ semelhantes.⁸¹

Soler-Cataluña e colaboradores⁷ propuseram a presença de eosinofilia na expetoração como critério major para o diagnóstico de ACOS. A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) é um marcador não invasivo da inflamação eosinofílica presente nas vias aéreas. Um estudo retrospectivo de 2016 mostrou que a medição da FeNO pode ser utilizada como marcador sensível e reprodutível para diferenciar doentes com ACOS de doentes com DPOC.⁸²

Abordagem Fenotípica da ACOS

A tendência global para o aumento da esperança média de vida altera também a idade média dos doentes asmáticos. Isto, por sua vez, aumenta a probabilidade da sobreposição de asma e DPOC, tendo em consideração o FEV₁, uma vez que este diminui cerca de 25 a 50 ml, anualmente, desde a idade adulta e que essa diminuição é ainda mais acentuada em doentes com doença obstrutiva das vias aéreas, chegando a diminuir até 80 ml por ano em doentes asmáticos.^{69,83} Os doentes asmáticos que apresentam uma maior probabilidade de ter características de sobreposição são os doentes com asma de longa duração (com início na infância ou na idade adulta)¹⁰ e os doentes com asma severa.⁷²

Tem sido demonstrado que os doentes com ACOS apresentam uma elevada heterogeneidade entre si e, tal como a asma e a DPOC, nenhum fenotipo ou endótipo específicos define doentes com ACOS.^{6,84,85}

Na ACOS, diferentes doentes apresentam diferentes formas de obstrução das vias aéreas, isto é, diferentes fenótipos, e a abordagem da doença presente nas orientações GINA-GOLD 2017 reconhece que é necessário categorizar a ACOS e encoraja os investigadores a examinar cuidadosamente os vários fenótipos de sobreposição para que posteriormente se possa proceder a uma melhor abordagem terapêutica.

A espirometria é essencial no estudo dos doentes com suspeita de doença pulmonar crónica das vias aéreas. Confirma o diagnóstico de limitação do fluxo aéreo, mas tem um valor mais limitado em distinguir a asma com obstrução irreversível do fluxo aéreo, da DPOC e da ACOS.³ Assim, uma abordagem fenotípica dos doentes com doença pulmonar crónica, nomeadamente ACOS, deve ser baseada não só nos resultados espirométricos (Figura 3), mas também deve ter em conta as características clínicas (Figuras 4 e 5).

Os extremos clínicos da asma e DPOC são facilmente reconhecidos e diferenciados tendo em conta os sinais, sintomas e idade dos doentes. A dificuldade surge nos doentes adultos em que a apresentação da asma e da DPOC pode convergir clinicamente e, assim, devido à ausência de uma definição concreta de ACOS, um largo número de doentes com características de asma e DPOC, pode ser considerado como tendo ACOS. Surge a necessidade de estabelecer fenótipos para diferenciar esses doentes. Várias características nucleares devem ser consideradas na classificação desses fenótipos:⁸⁶ tipo de inflamação pulmonar predominante (eosinofílica ou neutrofílica), antecedentes pessoais de alergia, exposição ao fumo do tabaco e presença de enfisema pulmonar. Existem, assim, 4 tipos de fenótipos na ACOS: A, B, C e D (Figuras 4 e 5).

Critérios espirométricos para asma (pelo menos um)

- **Resposta broncodilatadora positiva** (aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ e aumento do $FEV_1 \geq 200\text{mL}$ acima do valor basal, 10-15 minutos após administração de 200-400 μg de salbutamol ou equivalente)
- **Resposta de provocação positiva** (diminuição do $FEV_1 \geq 20\%$ do valor basal após administração de doses padrão de metacolina ou histamina, ou diminuição do $FEV_1 \geq 15\%$ do valor basal após hiperventilação, administração de solução salina hipertónica ou manitol)

e

Critérios espirométricos para DPOC

- **$FEV_1/FVC < 0,7$ após administração de broncodilatador**

Figura 3 - Definição de asma e DPOC de acordo com critérios de espirometria. FEV_1 , volume expiratório máximo no primeiro segundo; FVC, capacidade vital forçada. Retirado e adaptado de Rhee C. *Korean J Intern Med* 2015.⁸⁶

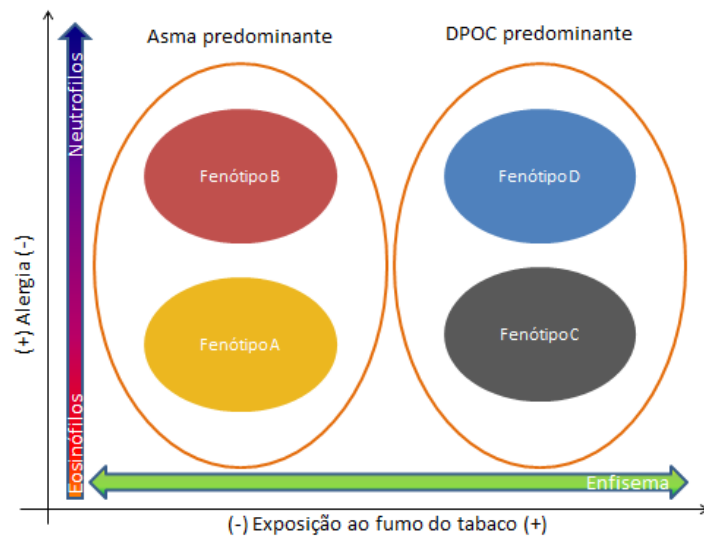


Figura 4 - Fenótipos da ACOS. Retirado e adaptado de Rhee C. *Korean J Intern Med* 2015.⁸⁶

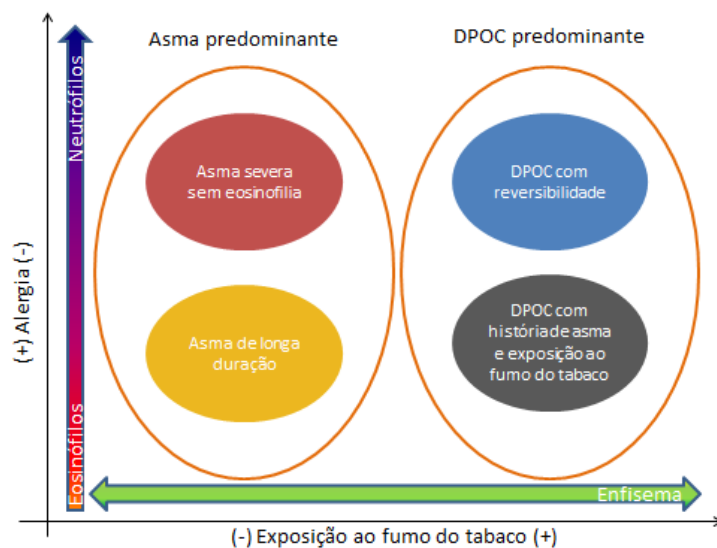


Figura 5 - Características clínicas dos fenótipos da ACOS. Retirado e adaptado de Rhee C. *Korean J Intern Med* 2015.⁸⁶

Cada fenótipo apresenta diferentes características e diferentes prognósticos. O tratamento individual aplicado também varia de acordo com o fenótipo característico do dente.⁸⁶ O fenótipo C é o mais compatível com as características que apontam para o diagnóstico de ACOS nas orientações GINA-GOLD 2017.

Comorbilidades

Ainda não existe consenso se as comorbilidades serão mais frequentes na ACOS ou DPOC.

Brzostek e Kokot⁸⁷ mostraram que 85% da população de doentes com ACOS apresentava concomitantemente uma outra doença. As doenças mais comuns são a hipertensão arterial, os distúrbios metabólicos (diabetes, obesidade e síndrome metabólico), a doença arterial periférica e a rinite alérgica. Pleasants e colaboradores¹¹ mostraram que a diabetes, o acidente vascular cerebral e a artrite são mais comuns na ACOS do que na asma ou DPOC. No estudo de Van Boven e colaboradores³⁵ a osteoporose, a doença de refluxo gastroesofágico e a ansiedade são mais frequentes em doentes com ACOS comparativamente a doentes com DPOC.

Kauppi e colaboradores¹⁷ defendem que os doentes com DPOC apresentam uma maior prevalência de todo o tipo de comorbilidades. Fu e colaboradores³⁴ não encontraram diferenças significativas entre a frequência de doenças cardiovasculares em doentes com asma, DPOC e ACOS.

Van Boven e colaboradores³⁵ mostraram uma menor incidência de cancro do pulmão presente em doentes com ACOS comparativamente a doentes com DPOC, justificando que essa diferença pode ser explicada pelo facto dos doentes com ACOS serem mais novos e terem uma menor exposição ao fumo do tabaco.

Um estudo de coorte representando a população geral do Taiwan mostrou que os doentes com ACOS apresentam um maior risco de tuberculose em comparação com doentes com asma ou DPOC, independentemente da idade, sexo e comorbilidades, e que esse risco era ainda maior em doentes com ACOS com um maior recurso aos cuidados de saúde.⁸⁸ Um outro estudo conduzido pelos mesmos autores e representando a mesma população mostrou que a ACOS está associada a um aumento do risco de tromboembolismo pulmonar, particularmente em doentes com exacerbações agudas da doença.⁸⁹

Exacerbações

As exacerbações são mais frequentes na ACOS do que na asma ou na DPOC.^{3,4,6,26,40} Os doentes com ACOS têm até três vezes mais exacerbações do que os doentes com DPOC, sendo estas de maior gravidade⁴⁵ e até duas vezes mais exacerbações do que os doentes

com asma.⁹⁰ Brzostek e Kokot⁸⁷ mostraram que 69% dos doentes com ACOS tiveram exacerbações no último ano, com uma média de duas exacerbações.

Impactos na Qualidade de Vida e Económico

Os doentes com ACOS têm mais sintomas respiratórios, usam mais medicação, têm mais exacerbações e hospitalizações e têm uma pior perceção do seu estado de saúde que os doentes com asma ou DPOC.⁴

Kauppi e colaboradores¹⁷ mostraram, através do *Airway Questionnaire 20* (AQ20) que, os doentes com DPOC apresentam uma qualidade de saúde inferior aos doentes com asma, e que os doentes com ACOS apresentam uma qualidade de saúde inferior aos doentes com asma e DPOC. Hardin e colaboradores⁴⁵ e Miravittles e colaboradores⁹¹ chegaram às mesmas conclusões e reportaram uma significativa má qualidade de saúde nos doentes com ACOS utilizando o questionário *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

Os doentes com ACOS têm aproximadamente quatro hospitalizações no decorrer da doença⁸⁷ e têm 1,6 vezes mais tendência a usar os serviços de saúde que os doentes com DPOC.³¹ A percentagem de recursos a urgências, internamentos hospitalares e admissões em unidades de cuidados intensivos é muito superior na ACOS relativamente à DPOC.³² O custo de toda a medicação usada nos doentes com ACOS é 60% superior ao da medicação usada em doentes com DPOC.^{21,32} Em comparação com doentes com asma, os doentes com ACOS representam um custo cinco vezes superior na utilização de serviços médicos.²¹

Tratamento

Apesar do reconhecimento e do tratamento inicial da doença poder ocorrer nos cuidados de saúde primários, são recomendados o encaminhamento e a confirmação do diagnóstico em unidades especializadas.³

De acordo com as orientações GINA-GOLD 2017, se o diagnóstico sindromático sugere ACOS, é recomendado iniciar o tratamento padrão para a asma.³ Esta ação reconhece o papel relevante dos corticoesteróides inalados (CI) na prevenção da morbilidade e mortalidade em doentes com sintomas de asma não controlada. Assim, ao contrário do

que acontece na DPOC, os CI devem ser introduzidos precocemente no tratamento dos doentes com ACOS, uma vez que são o único agente que conduz a uma redução da inflamação brônquica subjacente e contribui para a melhoria sintomatológica e dos valores espirométricos.³⁰ Na ACOS, a presença de eosinofilia na expetoração e o espessamento da parede brônquica na TC de alta resolução, são bons preditores de resposta aos corticosteróides.³⁰ A ausência de resposta aos CI, comprovada pela ausência de aumento do FEV₁ e/ou da FVC e de melhoria dos sintomas numa reavaliação dos doentes após duas a seis semanas de introdução da medicação, deve levantar a suspeita que o doente não responde à corticoterapia.⁸

O tratamento de primeira linha da ACOS deve incluir a combinação de CI, agonistas- β_2 de ação longa (LABA) e/ou antagonistas muscarínicos de ação longa (LAMA).^{3,40,42} Na ACOS em que predomina o componente asmático deve evitar-se o uso isolado de LABA.³ Na ACOS em que predominam características de DPOC, não se deve usar CI em monoterapia.³

Outras classes farmacológicas usadas no tratamento da asma e DPOC, como as xantinas, inibidores da fosfodiesterase 4 e anticorpos anti-IgE, ainda não têm o seu papel esclarecido no tratamento da ACOS.

Continuam a ser aconselhadas atitudes terapêuticas comuns a todas as doenças pulmonares obstrutivas, como a educação para a autogestão da doença, o tratamento das comorbilidades, o incentivo à cessação tabágica, a reabilitação respiratória, a vacinação antigripal e antipneumocócica, o exercício físico e a nutrição adequada.^{3,42,92}

Mortalidade

Existem resultados controversos relativamente aos melhores indicadores de mortalidade na ACOS e às diferenças na esperança de vida entre doentes com ACOS, DPOC e asma. Alguns estudos consideram que o índice BODE é o único que está associado a um risco de mortalidade aumentada por todas as causas, em todas as doenças obstrutivas das vias aéreas.³⁴ Diaz-Guzman e colaboradores⁹ referem que a ACOS apresenta maior mortalidade do que as suas monocomponentes, enquanto Fu e colaboradores,³⁴ num estudo com uma menor amostra e um tempo mais curto de seguimento, não encontraram diferenças significativas na sobrevida entre doentes com ACOS, DPOC ou asma.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Maria Fátima Rodrigues pelo que me ensinou na disciplina de Pneumologia. Agradeço-lhe também pela disponibilidade na orientação do meu Trabalho Final de Mestrado, cujas orientações foram muito importantes durante todo o processo de pesquisa e de escrita.

À minha família, pais e irmão, por todo o amparo e apoio incondicional ao longo do meu percurso académico.

A todos os meus amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que tudo fosse possível.

Bibliografia

1. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102:50-6.
2. Jeffery K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:176-83.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
4. Menezes M, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145(2):297-304.
5. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:7-13.
6. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
7. Soler-Cataluna J, Cosio B, Izquierdo J, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48(9):331-7.
8. Louie S, Zeki A, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
9. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino D. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8(6):400-7.
10. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PloS One* 2013;8(5):e62985.
11. Pleasants R, Ohar J, Croft J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD* 2014;11(3):256-66.
12. Lee J, Kong K, Chung J, et al. Health-related quality of life in airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.

13. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponível em: <http://www.goldcopd.org>.
14. Mannino D, Gagnon R, Petty T, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1683-9.
15. Soriano J, Davis K, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
16. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342-46.
17. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48(3):279-85.
18. Lee J, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-89.
19. Lamprecht B, McBurnie M, Vollmer W, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139(4):752-63.
20. Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J* 2014;43(2):421-9.
21. Shaya F, Dongyi D, Akazawa M, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a medicaid population. *Chest* 2008;134(1):14-9.
22. Kalberg C, Sense W, Knobil K. Fixed airway obstruction in patients with asthma: data from a large clinical trials database. *Proc Am Thor Soc* 2005;2:B95.
23. Banga A, McCarthy K, Pichurko B. Predictors of airway obstruction on spirometry among patients with bronchial asthma presenting to a tertiary care center. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5009.

24. Wagener A, Gibeon D, Yang X, et al. Associated factors persistent airflow limitation in asthma in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2015;46(5):1308-21.
25. Wurst K, Shukla A, Muellerova H, et al. Respiratory pharmacotherapy use in patients newly diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in a primary care setting in the UK: a retrospective cohort study. *J Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;11:521-530.
26. Hardin M, Cho M, McDonald M, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44(2):341-50.
27. Putcha N, Drummond M, Martinez C, et al. Self-reported asthma is associated with worse health outcomes in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;A3947.
28. Izquierdo J, Rodriguez J, Lucas P, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2013;107(5):724-31.
29. Talamo C, De Oca M, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131(1):60-7.
30. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD* 2012;7:283-9.
31. Blanchette C, Broder M, Ory C, et al. Cost and utilization of COPD and asthma among insured adults in the US. *Curr Med Res Opin* 2009;25(6):1385-1392.
32. Rhee C, Yoon H, Yoo K, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11(2):163-70.
33. Zeki A, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011;2011:861926.
34. Fu J, Gibson P, Simpson J, et al. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration* 2014;87(1):63-74.
35. Van Boven J, Román-Rodríguez M, Palmer J, et al. Comorbidity, pattern and impact of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in real-life. *Chest* 2016;149(4):1011-20.

36. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and MetaAnalysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0136065.
37. Ding B, Enstone A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert Rev Respir Med* 2016;10(3):363-371.
38. Braman S. The chronic obstructive pulmonary disease-asthma overlap syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:11-18.
39. Bujarski S, Parulekar A, Sharafkhaneh A, et al. The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:509.
40. Miravittles M, Soler-Cataluna J, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2014;50 Suppl 1:1-16.
41. Hersh C, Jacobson F, Gill R, et al. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:331-7.
42. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
43. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) 2015. Disponível em http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS_2015.pdf.
44. Marsh S, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63(9):761-767.
45. Hardin M, Silverman E, Barr R, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
46. Postma D, Rabe K. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
47. Elias J. The relationship between asthma and COPD: lessons from transgenic mice. *Chest* 2004;126(2):111S-116S.
48. Fabbri L, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-24.

49. Jeffery P. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. Chest 2000;117:Suppl. 1,251S-260S.
50. Zhu J, Qiu Y, Majumdar S, et al. Exacerbations of Bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(1):109-16.
51. Barnes P. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nature Reviews Immunology 2008;8(3):183-92.
52. Wardlaw A, Brightling C, Green R, et al. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. Clinical Science 2002;103(2):201-211.
53. Jeffery P, Laitinen A, Venge P. Biopsy markers of airway inflammation and remodeling. Respir Med 2000;94:S9-S15.
54. Liesker J, Hacken N, Zeinstra-Smith M, et al. Reticular basement membrane in asthma and COPD: similar thickness, yet different composition. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:127-135.
55. Orie NGM. The Dutch hypothesis. Chest. 2000;117(5):p.299.
56. Silva G, Sherrill D, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest. 2004;126(1):59-65.
57. Lindner K, Panaszek B, Machaj Z. Asthma in the elderly. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2007;117(8):350-354.
58. Mauad T, Dolhnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2008;14(1):31-8.
59. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Kyriakou D, et al. Inflammatory cell profiles and T-lymphocyte subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma. Clinical and Experimental Allergy 2004;34(2):234-240.
60. Perng D, Huang H, Chen H, et al. Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD: a potential guide to treatment. Chest 2004;126(2):375-381.

61. Bleecker E, Emmett A, Crater G, et al. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:682-8.
62. Tashkin D, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-51.
63. Brightling C, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356(9240):1480-5.
64. Chanez P, Vignola A, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1529-34.
65. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999;115(3):697-702.
66. Pizzichini E, Pizzichini M, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1511-1517.
67. Chalmers G, MacLeod K, Thomson L, et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120(6):1917-22.
68. Chaudhuri R, Livingston E, McMahonet A, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-1311.
69. Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2003;33(11):1471-1475.
70. Sears M, Greene J, Willan A, et al. A longitudinal, population based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
71. Martinez F. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-77.

72. Bateriaan E, Reddel H, van Zyl-Smit R, et al. The asthma-COPS overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015;3: 719-28.
73. Van den Berge M, Vonk J, Gosman M, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1098-105.
74. Shirtcliff P, Marsh S, Travers J, et al. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2012;42:83-88.
75. Soler M, Loth D, Wain L, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. *Nat Genet* 2011;43:1082-90.
76. Postma D, Kerkhof M, Boezen H, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1588-94.
77. Smolonska J, Koppelman G, Wijmenga C, et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch hypothesis. *Eur Respir J* 2014;44:860-72.
78. Vestbo J, Anderson W, Coxson H, et al. on behalf of the ECLIPSE investigators *European Respiratory Journal* 2008 31:869-873.
79. Christenson S, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:758-766.
80. Xie M, Wang W, Dou S, et al. Quantitative computed tomography measurements of emphysema for diagnosing asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *International Journal of COPD* 2016;11:953-961.
81. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *International Journal of COPD* 2015;10:947-954.
82. Chen F, Huang X, Liu Y, et al. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD. *International Journal of COPD* 2016;11:2385-2390.

83. Tashkin D. Variations in FEV₁ decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:116-24.
84. Barnes P. Asthma-COPD overlap. *Chest* 2016;149:7-8.
85. Vanfleteren L, Kocks J, Stone I, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014;69:72-9.
86. Rhee C. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015;30:443-449.
87. Brzostek D, Kokot M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31(6):372-9.
88. Yeh J, Wang Y, Kao C. Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the Risk of Incident Tuberculosis: A National Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(7):e0159012.
89. Yeh J, Wang Y, Kao C. Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome Associated with Risk of Pulmonary Embolism. *PLoS One* 2016;11(9):e0162483.
90. Milanese M, Di Marco F, Corsico A, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med* 2014;108:1091-9.
91. Miravittles M, Soriano J, Ancochea J, et al. Characterization of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013;107(7):1053-60.
92. Reddel H. Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):546-52.